

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA



Le Malattie Rare Pediatriche dall'UE alla Regione Emilia-Romagna: Centro Hub della Rete H&S Malattie Rare congenito- malformative dell'età evolutiva Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna

Laura Mazzanti

Ambulatorio Malattie Rare ed Auxologia
Centro Hub Regionale Malattie Rare Pediatriche
Programma di Endocrinologia Pediatrica e Malattie Rare,
U.O. Pediatria-Pession,
Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche,
Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Orsola-Malpighi, Bologna



MALATTIA RARA

Secondo l'Unione Europea → prevalenza <5/10.000 abitanti

OMS: circa 6000 malattie

EU: circa 8000 malattie

Si tratta di un gruppo ampio ed eterogeneo di malattie che riguardano tutti gli organi ed apparati e nella maggior parte dei casi riconoscono una
origine genetica



MALATTIE RARE

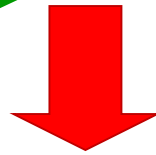
6-8% della popolazione europea è affetto da una MR.

In Italia ci sarebbero dai 450.000 ai 600.000 malati rari.

Molte MR sono complesse, gravi, degenerative,
cronicamente invalidanti.

- 1/3 di esse riduzione attese di vita a meno di 5 anni
- Se diagnosi precoce e trattamento appropriato: molte non incidono significativamente sulla durata della vita.

**IL PROBLEMA DELLE MALATTIE RARE
È PROPRIO NELLA LORO...RARITÀ.**



MALATTIE

**Difficoltà
diagnostiche**



“ORFANE”



(poco conosciute e poco ri-conosciute)

**Solitudine di
fronte alla
malattia**



**Scarsità di
percorsi
assistenziali
strutturati**

**Scarsità di opzioni
terapeutiche**

**Andamento
cronico spesso
invalidante**

Malattie Rare



**UNA DIAGNOSI PRECOCE ED UNA CORRETTA
ASSISTENZA POSSONO CAMBIARE LA VITA DI QUESTI
BAMBINI**

Malattie Rare

Ritardo nella diagnosi delle MR dipende da vari fattori

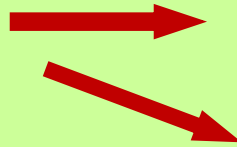
- mancanza di conoscenze adeguate da parte dei medici spesso collegata alla estrema rarità della malattia,
- segni clinici individualmente non diagnostici,
- assenza o la limitata disponibilità di test diagnostici,
- frammentazione degli interventi,
- inadeguatezza dei sistemi sanitari.

Molti malati rari non riescono ad ottenere un inquadramento della loro patologia nel corso di tutta la loro vita.

L'eziologia di almeno la metà delle MR purtroppo resta ancora sconosciuta.

Malattie Rare

UNIONE EUROPEA



MR = una delle aree prioritarie di intervento in sanità pubblica

& serie di interventi specifici:
*monitoraggio, informazione al cittadino,
formazione degli operatori,
collaborazione internazionale*

1999 - Decisione N. 1295/1999/CE del 29 aprile 1999 del Parlamento europeo e del Consiglio, programma di azione comunitaria 1999-2003 sulle MR (migliorare le conoscenze scientifiche sulle MR e creare una rete europea di informazione per i pazienti e le loro famiglie; formare ed aggiornare gli operatori sanitari, per migliorare la diagnosi precoce; rafforzare la collaborazione internazionale tra le organizzazioni di volontariato e quelle professionali impegnate nell'assistenza; sostenere il monitoraggio delle MR negli Stati Membri.)

2003-2008 - Primo Programma Comunitario

2008-2013 - Secondo Programma Comunitario

2010 - Decisione della CE n. 2009/872/EC, 30 novembre 2009:

Istituzione del Comitato europeo di esperti sulle malattie rare, European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD- <http://www.eucerd.eu>)

Malattie Rare

UNIONE EUROPEA



10 Marzo 2014 (2014/287/EU)

La Commissione ha stabilito i criteri per l'istituzione e la valutazione delle **reti di riferimento europee** determinando il processo per l'istituzione, l'approvazione e la realizzazione dei

European Reference Networks (ERN)

&

La istituzione delle ERN

contribuirà a facilitare l'accesso alla diagnosi e al trattamento, centralizzando le conoscenze e l'esperienza, la ricerca medica, la formazione e le risorse nel settore delle malattie rare complesse o bassa prevalenza.

- ✓ Piani Sanitari Nazionali (PSN) 1998-2000, 2003-2005, 2006-2008 hanno indicato fra le priorità la tutela dei soggetti colpiti da malattie rare.
- ✓ **Decreto Ministeriale 279/2001** «Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie».
- ✓ Accordo Stato-Regioni 11 luglio 2002: costituzione di un gruppo tecnico interregionale permanente per il coordinamento e il monitoraggio delle attività assistenziali per le MR.
- ✓ Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007: riconoscimento dei Centri di coordinamento regionali e/o interregionali, dei Presidi assistenziali sovraregionali per patologie a bassa prevalenza e sull'attivazione dei registri regionali e interregionali delle malattie rare.
- ✓ Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 (16.10.2014).



DM n. 279 /2001

“Regolamento di istituzione della Rete Nazionale Malattie Rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni”

✓ Individuazione delle MR che hanno diritto alla esenzione –
581 malattie:

- **199 malattie con codice RN**

Malformazioni congenite

Definizione delle modalità di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni

✓ Istituzione della Rete Nazionale delle MR

✓ Attivazione del Registro Nazionale delle MR









Malattie Rare - Italia

PIANO NAZIONALE MALATTIE RARE
2013-2016 / *Ministero della Salute*

1. Contesto Europeo

2. Contesto Nazionale

	2.2. Livelli Essenziali di Assistenza	10
	2.3. Organizzazione	11
	2.3.1 Rete Nazionale delle Malattie Rare	11
	2.3.2 Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), i Registri regionali ed interregionali e il flusso informativo	13
	2.3.3 Strumenti di coordinamento: il Tavolo congiunto presso la Segreteria della Conferenza Stato-Regioni e il Tavolo interregionale	14
	2.3.4. Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR).....	15
	2.3.5 Codifica	15
	2.3.6. Registri di patologia e biobanche	16
	2.4 Percorso diagnostico e assistenziale	17
	2.5 Strumenti per l'innovazione terapeutica: farmaci (orfani) e legge n. 648/1996	19
	2.5.1 Contesto normativo europeo	19
	2.5.2 Norme per l'erogazione dei farmaci orfani e innovativi nell'ambito del SSN in Italia	20
	2.5.3 Altri trattamenti per le persone con malattia rara	22
	2.6 Le Associazioni	22
	2.7. Ricerca	24
	2.7.1. La ricerca in ambito europeo	25
	2.7.2. La ricerca in ambito nazionale	25
	2.8 Formazione	26

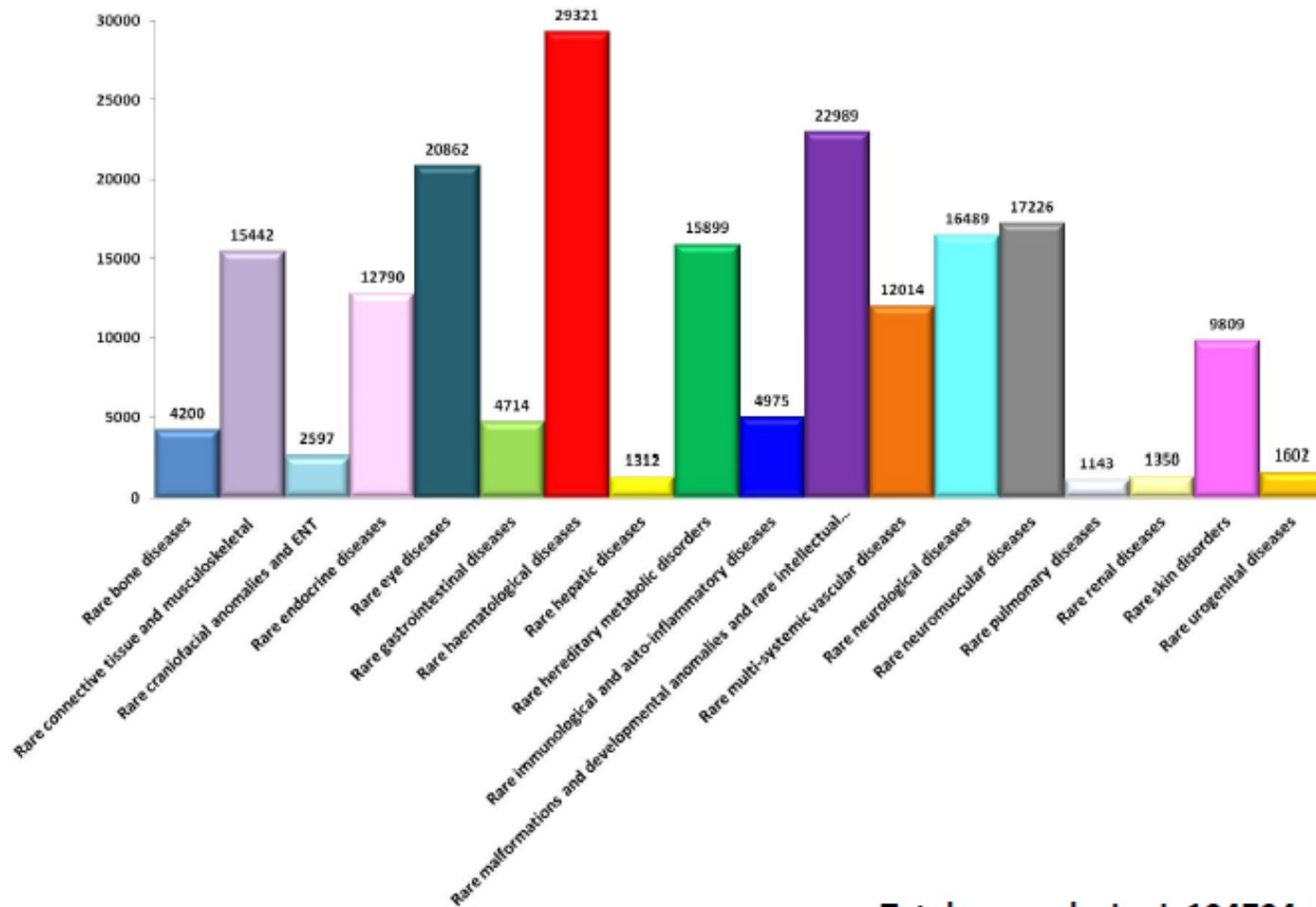
Criteri di designazione e valutazione Centri di “expertise” per le Malattie Rare

- Adeguata capacità di diagnosi, follow-up e presa in carico dei pazienti;
- Volume di attività significativo vs prevalenza della malattia;
- Capacità di fornire pareri qualificati, utilizzare linee-guida di buona pratica clinica ed effettuare controlli di qualità;
- Documentato approccio multidisciplinare;
- Elevata competenza ed esperienza (pubblicazioni scientifiche)
- Riconoscimenti, attività didattica e di formazione;
- Significativo contributo alla ricerca;
- Stretta interazione con altri centri esperti, capacità di operare in rete a livello nazionale ed internazionale;
- Stretta collaborazione con le Associazioni dei pazienti;
- Verifica periodica del mantenimento dei requisiti.

Presidi accreditati della rete delle MR

- **Perseguire l'identificazione delle strutture/Presidi della rete delle MR** utilizzando criteri oggettivi e per quanto possibile comuni e condivisi, nel rispetto dei requisiti previsti dalle raccomandazioni europee.
- Tali presidi dovranno avere ampio bacino d'utenza, volumi di attività significativi e performance appropriate, sviluppare la ricerca clinica, avere legami formali con la restante rete territoriale e mantenere memoria della storia clinica del paziente anche nel passaggio tra l'età pediatrica e l'età adulta.
- Essi dovranno svolgere i compiti previsti per i Centri di expertise europei potendosi così candidare a far parte delle **ERNs**.

Distribuzione nazionale per Gruppi ERN

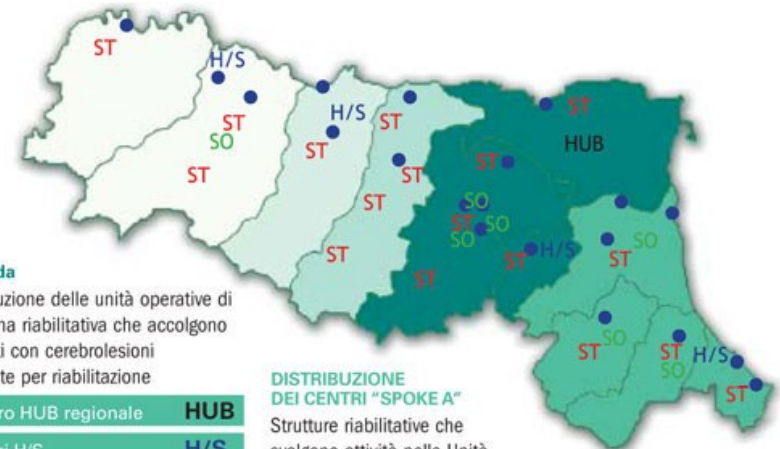
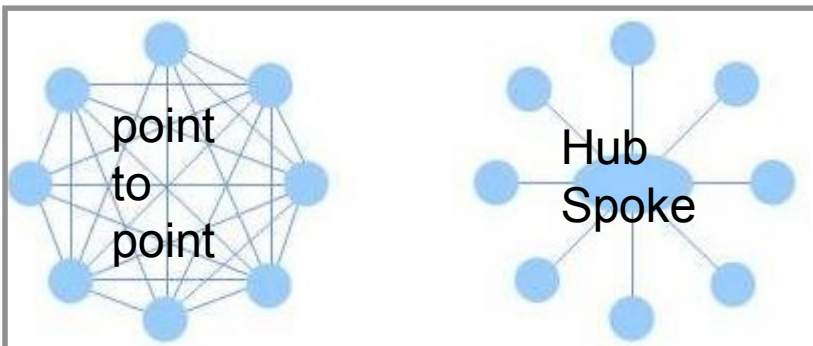
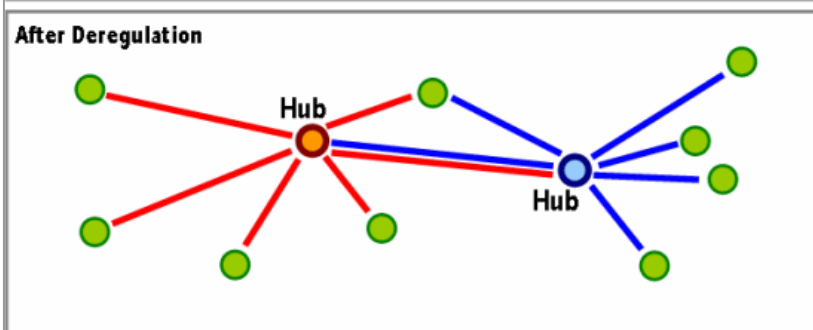
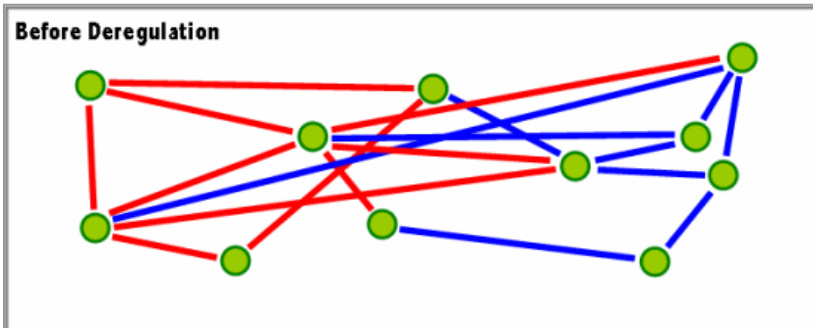


Totale segnalazioni: 194734

Dati preparati dal Gruppo Registro Nazionale Malattie Rare
- Istituto Superiore di Sanità

Il modello Hub/Spoke

Hub
Spoke A
Spoke T



Legenda

Distribuzione delle unità operative di medicina riabilitativa che accolgono pazienti con cerebrolesioni acquisite per riabilitazione

Centro HUB regionale	HUB
Centri H/S	H/S
Centri Spoke Ospedalieri	SO

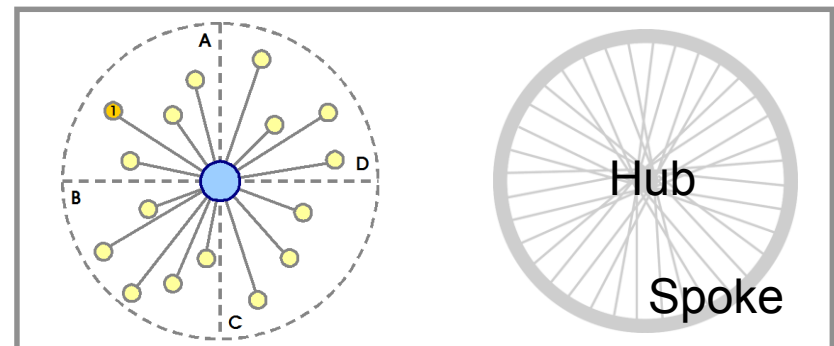
DISTRIBUZIONE DEI CENTRI "SPOKE A"

Strutture riabilitative che svolgono attività nelle Unità operative per acuti (Rianimazioni/Neurochirurgie) ove vengono accolti pazienti con GCA

Spoke A

DISTRIBUZIONE DELLE UNITÀ OPERATIVE DI MEDICINA RIABILITATIVA CHE SVOLGONO FUNZIONE DI SPOKE TERRITORIALE (SPOKET)

Spoke Territoriale



Il modello Hub/Spoke

- Il Piano Sanitario Regionale 1999-2001 ha introdotto con DGR n.1267/2002 l'applicazione del modello Hub & Spoke nella gestione delle attività di rilevanza regionale che prevedono un alto grado di specializzazione, fra le quali le malattie rare.
- Tale modello prevede l'identificazione di centri altamente specializzati in cui è concentrata la casistica e l'expertise e che sono collegati in rete.
- I centri che costituiscono una rete Hub & Spoke sono di due tipologie:
 - Il centro Hub è il centro regionale di eccellenza;
 - I centri Spoke sono i centri diffusi sul territorio con competenze ed esperienze nel trattamento della patologia; i casi più complessi vengono inviati dai centri Spoke al centro Hub.

Il modello Hub/Spoke

Reti Hub & Spoke per malattie rare attivate

<i>Patologia rara</i>	<i>Delibera di istituzione della Rete Hub & Spoke</i>
Malattie emorragiche congenite	1267/02
Anemie emolitiche ereditarie	1708/05
Glicogenosi	395/06
Fibrosi Cistica	396/06
Sindrome di Marfan	1966/06
Malattie rare scheletriche	1110/09
Malattie rare pediatriche	1897/11
Malattie metaboliche ereditarie	1898/11
Neurofibromatosi tipo 1	610/15

Ambulatorio Malattie Rare

Centro Hub Regionale per la diagnosi, la terapia ed il follow-up
delle Malattie Rare Congenito-Malformative Pediatriche

Oggetto: APPROVAZIONE DEL PROGETTO DI COSTITUZIONE DELLA RETE REGIONALE PER LA DIAGNOSI, IL FOLLOW-UP ED IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE RARE IN ETA' EVOLUTIVA. ASSEGNAZIONE E CONCESSIONE DI FINANZIAMENTO ALLA AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI BOLOGNA.

Cod.documento GPG/2010/1698

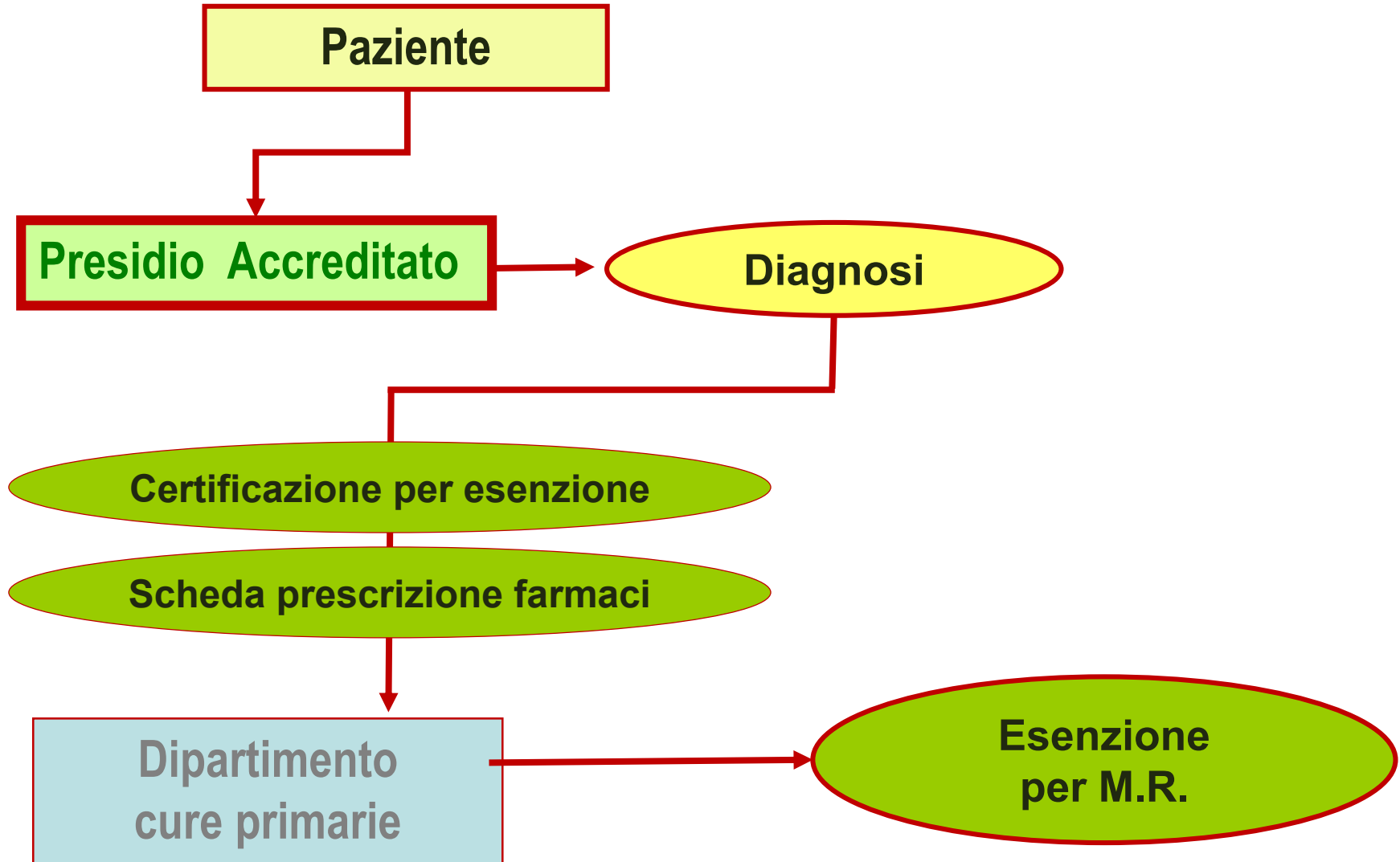
A voti unanimi e palesi

D e l i b e r a

1. di approvare, per le motivazioni in premessa indicate e qui integralmente richiamate, il progetto di realizzazione della rete di assistenza ai pazienti affetti da malattie rare in età evolutiva del Centro Hub individuato presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, allegato quale parte integrante e sostanziale del presente atto;

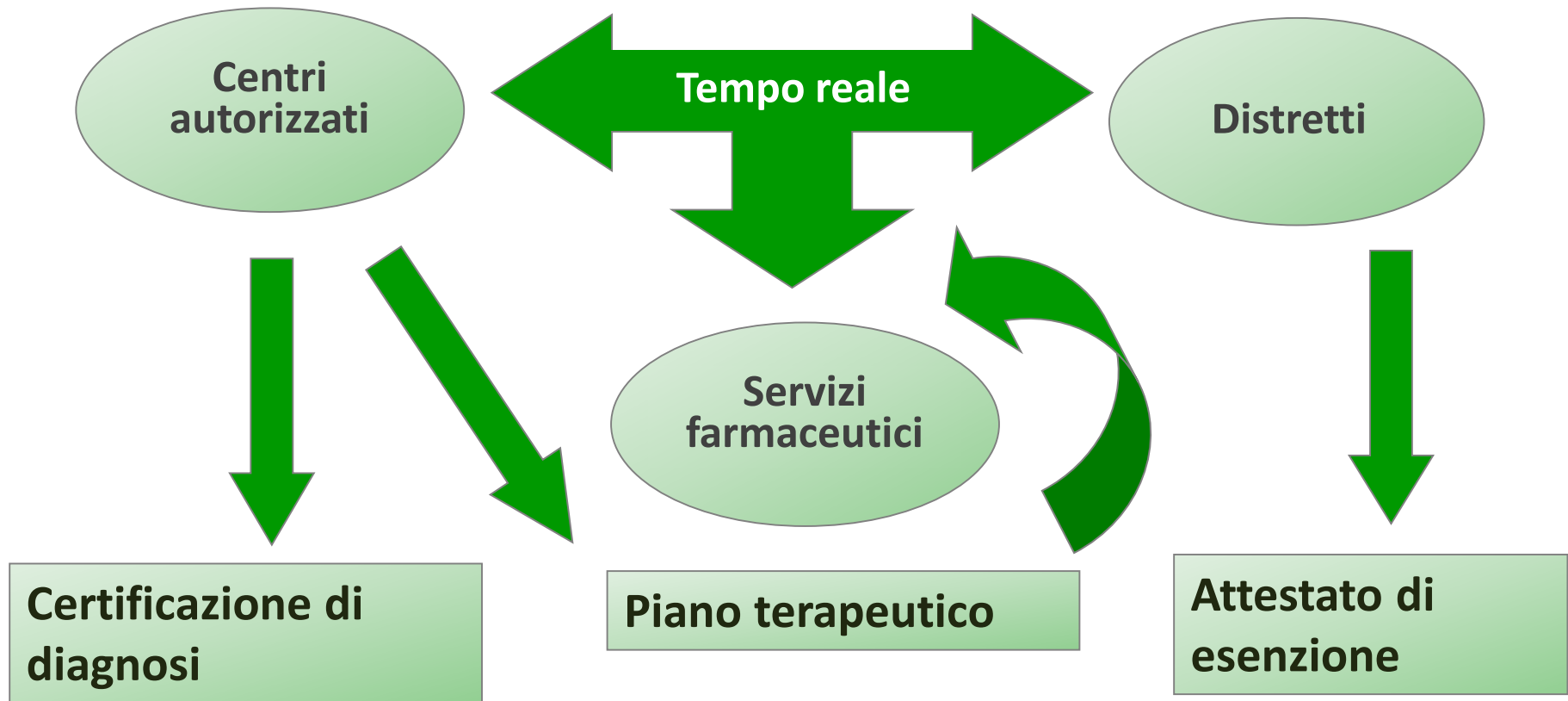
malattie rare in età evolutiva che colloca all'interno dell'Unità Operativa di Pediatria dell'Azienda medesima il centro Hub della rete, denominato Ambulatorio Malattie Rare, Sindromologia, Auxologia;

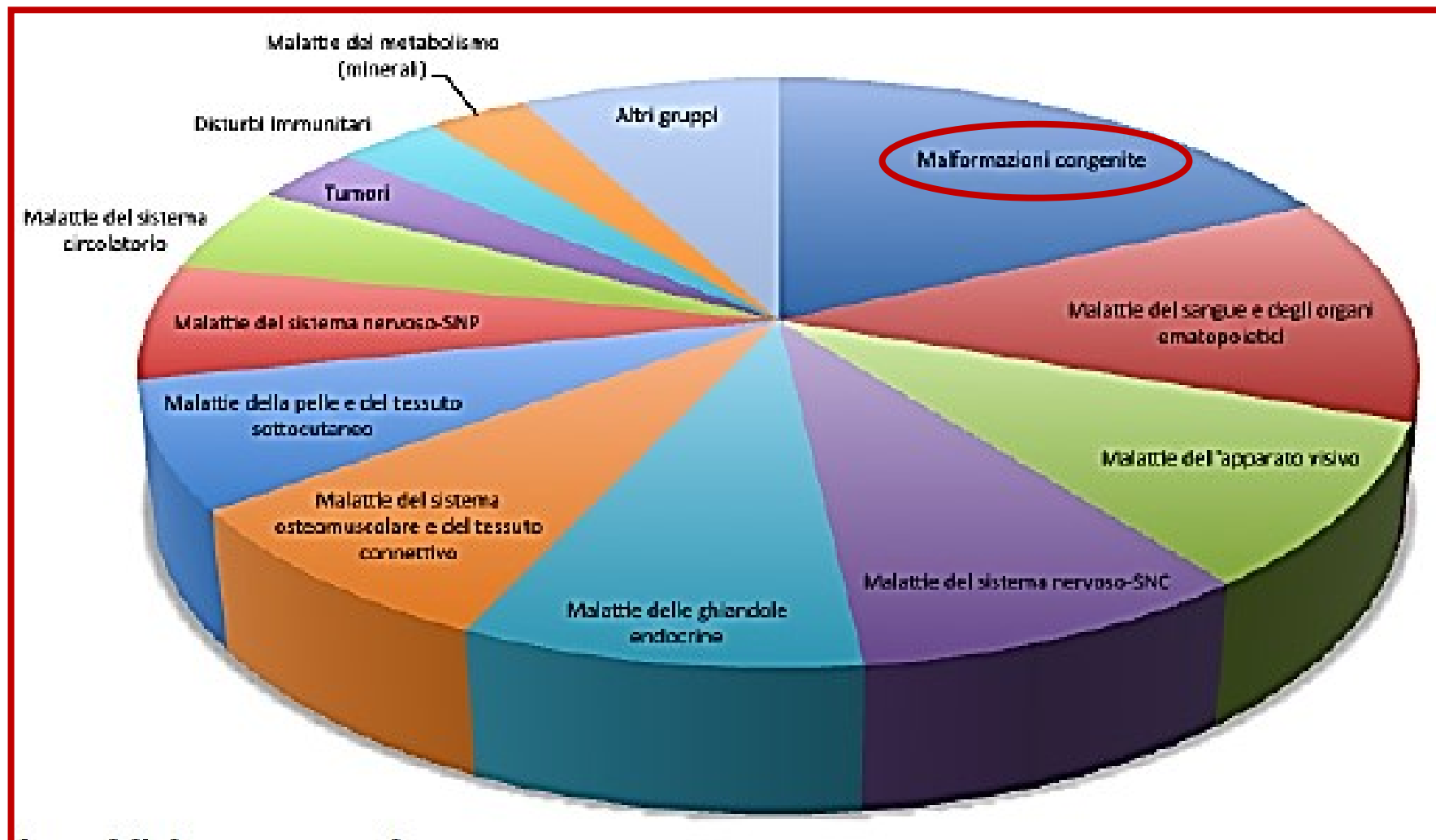
La rete regionale per la diagnosi, terapia e prevenzione delle Malattie Rare



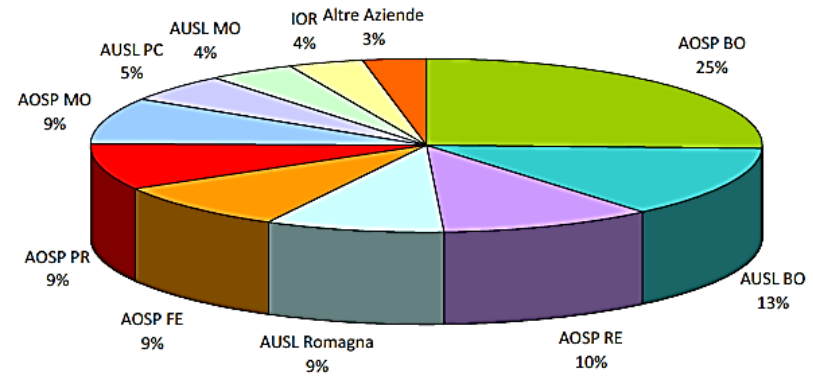
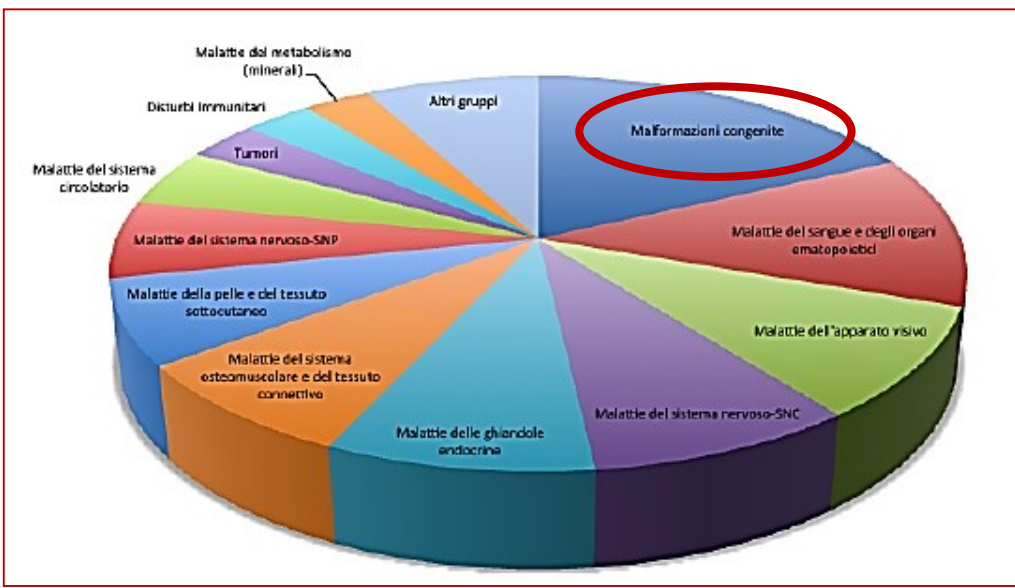
Epidemiologia delle malattie rare

Il Sistema Informativo per le malattie rare: Emilia-Romagna, Veneto – P.A. Trento, P.A Bolzano, Liguria, Campania, Puglia (2011)



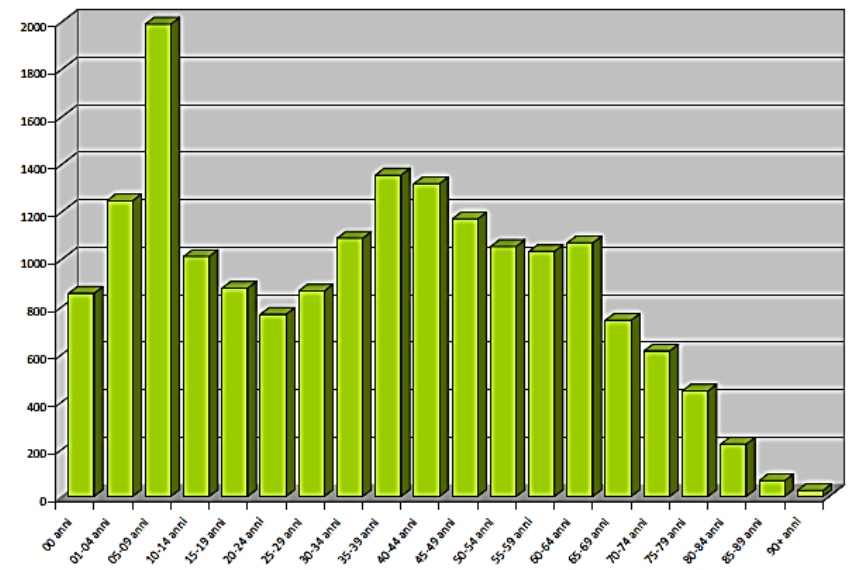


Il Registro regionale per le malattie rare dell'Emilia-Romagna
Analisi dei dati di attività 2007-2015



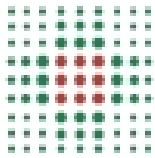
Il Registro regionale per le malattie rare dell'Emilia-Romagna

Analisi dei dati di attività 2007-2015



Totale 199 Condizioni Congenito-Malformative età evolutiva - Codice RN certificabili

- **Sindromi da aneuploidia cromosomica**
- **Sindromi da duplicazione / deficienza cromosomica**
- **Malformazioni Congenite dell'Apparato Scheletrico**
- **Anomalie Congenite Multiple con o senza RM**
- **Malformazioni Congenite con interessamento del SNC**
- **Malformazioni Congenite con interessamento cute ed annessi**
- **Malformazioni Congenite con prevalente interessamento dell'apparato digerente**
- **Malformazioni Congenite con prevalente interessamento dell'apparato oculare**
- **Altre patologie**

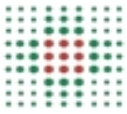


“Malattie Rare-Emilia-Romagna Network” “MARER – NETWORK”

**Modello clinico-organizzativo per la diagnosi, il follow-up
ed il trattamento delle
Malattie Rare Congenito-Malformative in età evolutiva**

Metodi di esecuzione

- **Centro Hub**
- Centri Spoke
- Comitato Tecnico-Scientifico Regionale
- Comitato Operativo Regionale



Centro Hub Regionale - Funzioni Malattie Rare Congenito-Malformative in età evolutiva (H&SR-MARER)

- Assicurare ai pazienti una presa in carico continuativa e la valutazione periodica e multidisciplinare dei casi di maggiore complessità
- Assicurare un **punto di riferimento multidisciplinare** per i Centri Spoke nella gestione di problematiche diagnostico-terapeutiche, che richiedono competenze specifiche presenti solo nel centro Hub
- **Presenza di un'autonoma struttura con personale** dedicato in grado di supportare l'attività di raccolta e smistamento di informazioni attraverso linee telefoniche dedicate, inserimento e ricerca in rete di notizie.

Hub & Spoke Regionale

Malattie Rare Emilia Romagna in età evolutiva

Modello clinico-organizzativo per la diagnosi, il follow-up ed il trattamento delle Malattie Rare in età evolutiva

Centro Hub (H&SR-MARER) Coordinamento – Prof. Laura Mazzanti

Ambulatorio di Malattie Rare ed Auxologia

U.O. Pediatria Pession, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Case manager (Monica Guidetti) e 2 infermiere professionali (Chiara Mazzara, Silvia Malaguti)

gestione prenotazioni, accoglienza pazienti

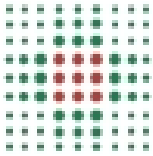
Referente - Dr. Emanuela Scarano

Pediatri specialisti in sindromologia - Dr.ssa Annamaria Perri

- Dr.ssa Federica Tamburrino (dottorato di ricerca)

coordinano il percorso di diagnosi e di follow-up del soggetto con MR, programmazione del percorso multi-specialistico dei pazienti,

Psicologa - Dr.ssa Maura Foresti , Dr.ssa Sofia Palmeira (borsista)



Hub & Spoke Regionale Malattie Rare Emilia Romagna in età evolutiva Centro Hub

- **Team di specialisti coinvolti nel percorso assistenziale del soggetto con MR per condividere ed ottimizzare una rete di interventi multidisciplinari collegati e coordinati in fase diagnostica, di follow-up e terapeutica:**
- Azienda Ospedaliero-Universitaria, S.Orsola-Malpighi di Bologna
 - Azienda USL Città di Bologna, Ospedale Bellaria,
 - Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna

“Malattie Rare-Emilia-Romagna Network”

Modello clinico-organizzativo per la diagnosi, il follow-up ed il trattamento delle Malattie Rare in età evolutiva

Centro Hub Rete degli Specialisti Azienda Ospedaliero Universitaria S.Orsola-Malpighi

Endocrinologia Pediatrica	Oculistica
Laboratorio Molecolare	Citogenetica e Med. età prenatale
Psicologia	Ginecologia e Fisiop. della Riproduzione
Pneumologia Pediatrica	Endocrinologia dell'adulto
Nefrologia Pediatrica	Fisiatria
Genetica Medica	Gastroenterologica
Radiologia-RMN Ped.	Metabolismo Minerale
Neuropsichiatria infantile	Radiologia Cardio Toracica
Oncologia Pediatrica	Studio eco-tiroide
Chirurgia Pediatrica	Angiologia e Coagulazione
Cardiologia Pediatrica	Nutrizionista
Dermatologia	Chirurgia Maxillo-Facciale
ORL - Audiologia e Foniatria	Neurologia dell'adulto



“Malattie Rare-Emilia-Romagna Network”

Modello clinico-organizzativo per la diagnosi, il follow-up ed il trattamento delle Malattie Rare in età evolutiva

Centro Hub Rete degli Specialisti

Dipartimento Scienze Odontostomatologiche Università di Bologna

Odontoiatria per Disabili

Istituti Ortopedici Rizzoli

Ortopedia Pediatrica

Chirurgia del Rachide

Genetica Medica

AUSL Citta' di Bologna - Ospedale Bellaria

Chirurgia Maxillo-Facciale

Odontoiatria-Ortognatodonzia

Neurochirurgia



Gruppi/malattie trattate dal centro (111 malattie)

RB0040 GARDNER SINDROME DI
RC0020 KALLMANN SINDROME DI
RCG030 SCHMIDT SINDROME DI
RC0050 LEPRECAUNISMO
RCG080 GAUCHER MALATTIA DI
RCG140 MUCOPOLISACCARIDOSI
RCG140 HUNTER SINDROME DI
RCG140 HURLER SINDROME DI
RCG140 MAROTEAUX-LAMY SINDROME DI
RCG140 MORQUIO MALATTIA DI
RCG140 SANFILIPPO SINDROME DI
RCG140 SCHEIE SINDROME DI
RN0010 ARNOLD-CHIARI SINDROME DI
RN0040 JOUBERT SINDROME DI
RN0080 DISAUTONOMIA FAMILIARE
RN0100 PETER ANOMALIA DI
RN0240 ERMAFRODITISMO VERO
RNG010 PSEUDOERMAFRODITISMI
RNG020 ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE
RNG040 ANOMALIE CONGENITE DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA
RNG040 C SINDROME
RNG040 CRANIOSINOSTOSI PRIMARIA
RNG040 CROUZON MALATTIA DI
RNG040 DISOSTOSI MAXILLOFACCIALE
RNG040 DISPLASIA FRONTO-FACIO-NASALE
RNG040 DISPLASIA MAXILLONASALE
RNG040 HALLERMAN-STREIFF SINDROME DI
RNG040 PIERRE ROBIN SINDROME DI
RNG040 TREACHER COLLINS SINDROME DI
RN0310 KLIPPEL-FEIL SINDROME DI
RNG050 CONDRDISTROFIE CONGENITE
RNG050 ACONDROGENESI
RNG050 ACONDROPLASIA
RNG050 DISPLASIA EPIFISARIA EMIMELICA
RNG050 DISTROFIA TORACICA ASFISSIANTE

RNG050 ESOSTOSI MULTIPLA
RNG050 KNIEST DISPLASIA
RNG050 SINDROME CAMPTOMELICA
RNG060 OSTEODISTROFIE CONGENITE
RNG060 DISPLASIA CRANIOMETAFISARIA
RNG060 OSTEOTROFIE IMPERFETTA
RNG060 OSTEOPETROSI
RNG060 DISPLASIA FIBROSA
RNG060 ELLIS-VAN CREVELD SINDROME DI
RNG060 DISPLASIA SPONDILOEPIFISARIA TARDA
RNG060 FAIRBANK MALATTIA DI
RNG060 CONRADI-HUNERMANN SINDROME DI
RNG060 DISCONDROSTEOSI
RNG060 DISPLASIA DIASTROFICA E PSEUDODIASTROFICA
RNG060 ENGELMANN MALATTIA DI
RNG060 McCUNE-ALBRIGHT SINDROME DI
RN0330 EHLERS-DANLOS SINDROME DI
RN0350 COFFIN-LOWRY SINDROME DI
RN0360 COFFIN-SIRIS SINDROME DI
RN0430 POLAND SINDROME DI
RN0450 SINDROME CEREBRO-COSTO-MANDIBOLARE
RN0470 SINDROME OTO-PALATO-DIGITALE
RN0510 INCONTINENTIA PIGMENTI
RN0540 CUTE MARMOREA TELEANGECTASICA CONGENITA
RN0670 CRI DU CHAT MALATTIA DEL
RN0680 TURNER SINDROME DI
RN0690 KLINEFELTER SINDROME DI
RN0700 WOLF-HIRSCHHORN SINDROME DI
RNG090 SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA
RN0790 AARSKOG SINDROME DI
RN0820 BECKWITH-WIEDEMANN SINDROME DI
RN0850 CHARGE ASSOCIAZIONE
RN0860 DE MORSIER SINDROME DI
RN0870 DUBOWITZ SINDROME DI
RN0880 EEC SINDROME

RN0890 FREEMAN-SHELDON SINDROME DI
RN0900 FRYNS SINDROME DI RN0910 GOLDENHAR SINDROME DI
RN0930 HOLT-ORAM SINDROME DI
RN0940 KABUKI SINDROME DELLA MASCHERA
RN0980 MECKEL SINDROME DI
RN0990 MOEBIUS SINDROME DI
RN1000 NAGER SINDROME DI
RN1010 NOONAN SINDROME DI
RN1040 PFEIFFER SINDROME DI
RN1080 RUSSELL-SILVER SINDROME DI
RN1100 SECKEL SINDROME DI
RN1150 SINDROME CARDIOFACIOCUTANEA
RN1160 SINDROME OCULO-CEREBRO-CUTANEA
RN1170 SINDROME PROTEO
RN1180 SINDROME TRICO-RINO-FALANGEA
RN1200 SMITH-LEMLI-OPITZ, TIPO 1 SINDROME DI
RN1210 SMITH-MAGENIS SINDROME DI
RN1240 TOWNES-BROCKS SINDROME DI
RN1270 WILLIAMS SINDROME DI
RN1300 ANGELMAN SINDROME DI
RN1310 PRADER-WILLI SINDROME DI
RN1350 ALAGILLE SINDROME DI
RNG100 ALTRE ANOMALIE CONGENITE MULTIPLE CON RITARDO MENTALE
RN1380 BARDET-BIEDL SINDROME DI
RN1390 CARPENTER SINDROME DI
RN1400 COCKAYNE SINDROME DI
RN1410 CORNELIA DE LANGE SINDROME DI
RN1450 DISPLASIA SPONDILOEPIFISARIA CONGENITA
RN1480 IPOMELANOSI DI ITO
RN1510 KLIPPEL-TRENAUNAY SINDROME DI
RN1530 LEOPARD SINDROME
RN1590 PALLISTER-KILLIAN SINDROME DI
RN1620 RUBINSTEIN-TAYBI SINDROME DI
RN1660 SINDROME DEL NEVO EPIDERMAL
RN1670 SINDROME PTERIGIO MULTIPLO
RN1700 SJOGREN-LARSONN SINDROME DI
RP0040 SINDROME ALCOLICA FETALE



Gruppi/malattie trattate dal centro

- ***RN0680 TURNER SINDROME DI***

- **RN0690 KLINEFELTER SINDROME DI**

- ***RN1010 NOONAN SINDROME DI***
- **RN1530 LEOPARD SINDROME**
- **RN1150 SINDROME CARDIO-FACIO-CUTANEA**

- **RN1080 RUSSELL-SILVER SINDROME DI**
- **RN1310 PRADER WILLI SINDROME DI**

- **RN1270 WILLIAMS SINDROME DI**

- **RNG090 SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA**

- **RNG050 CONDRDISTROFIE CONGENITE**
- **RNG060 OSTEODISTROFIE CONGENITE**

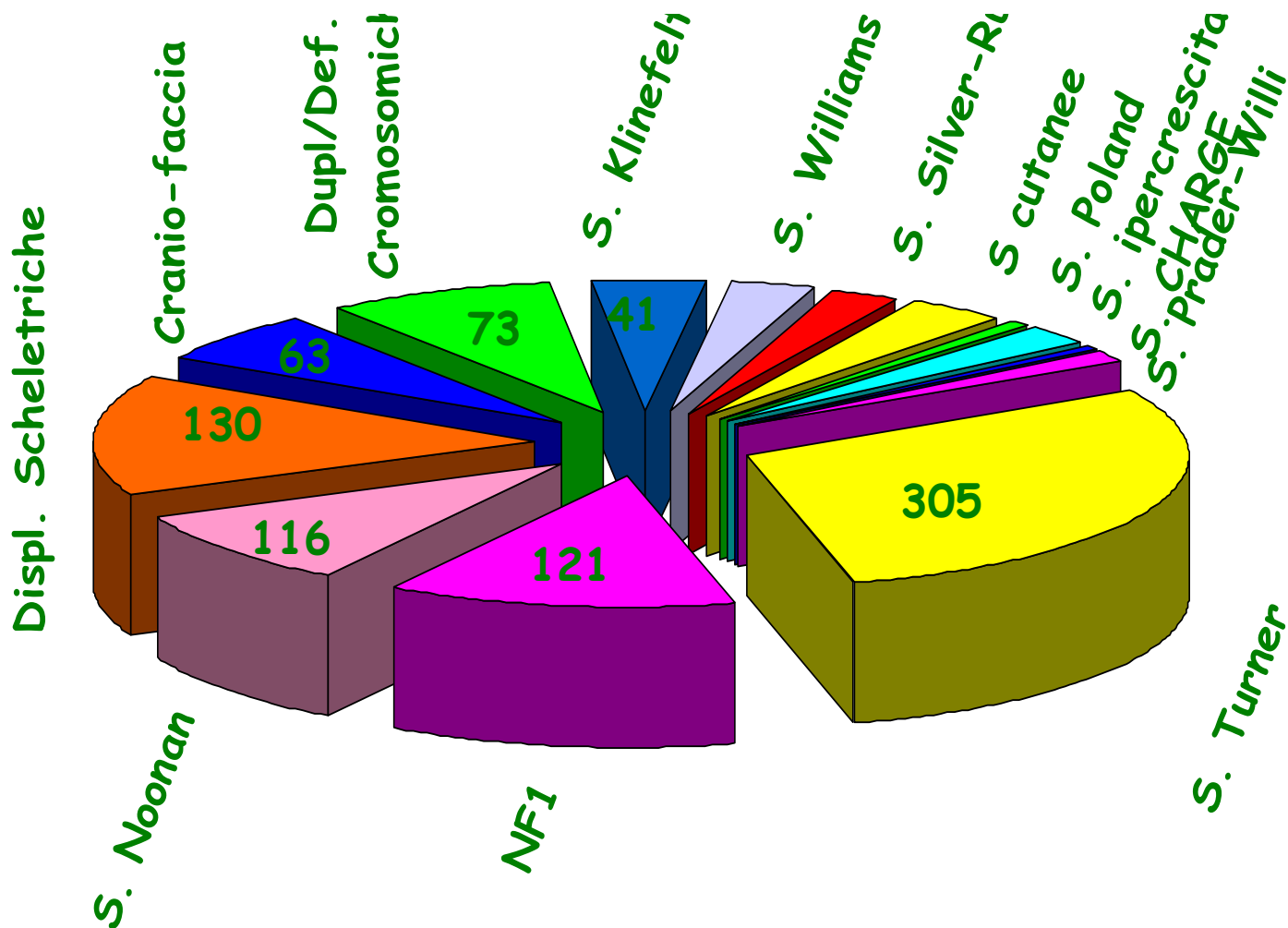


Malattie Rare - Malformazioni congenite

Centro Hub- Ambulatorio Malattie Rare

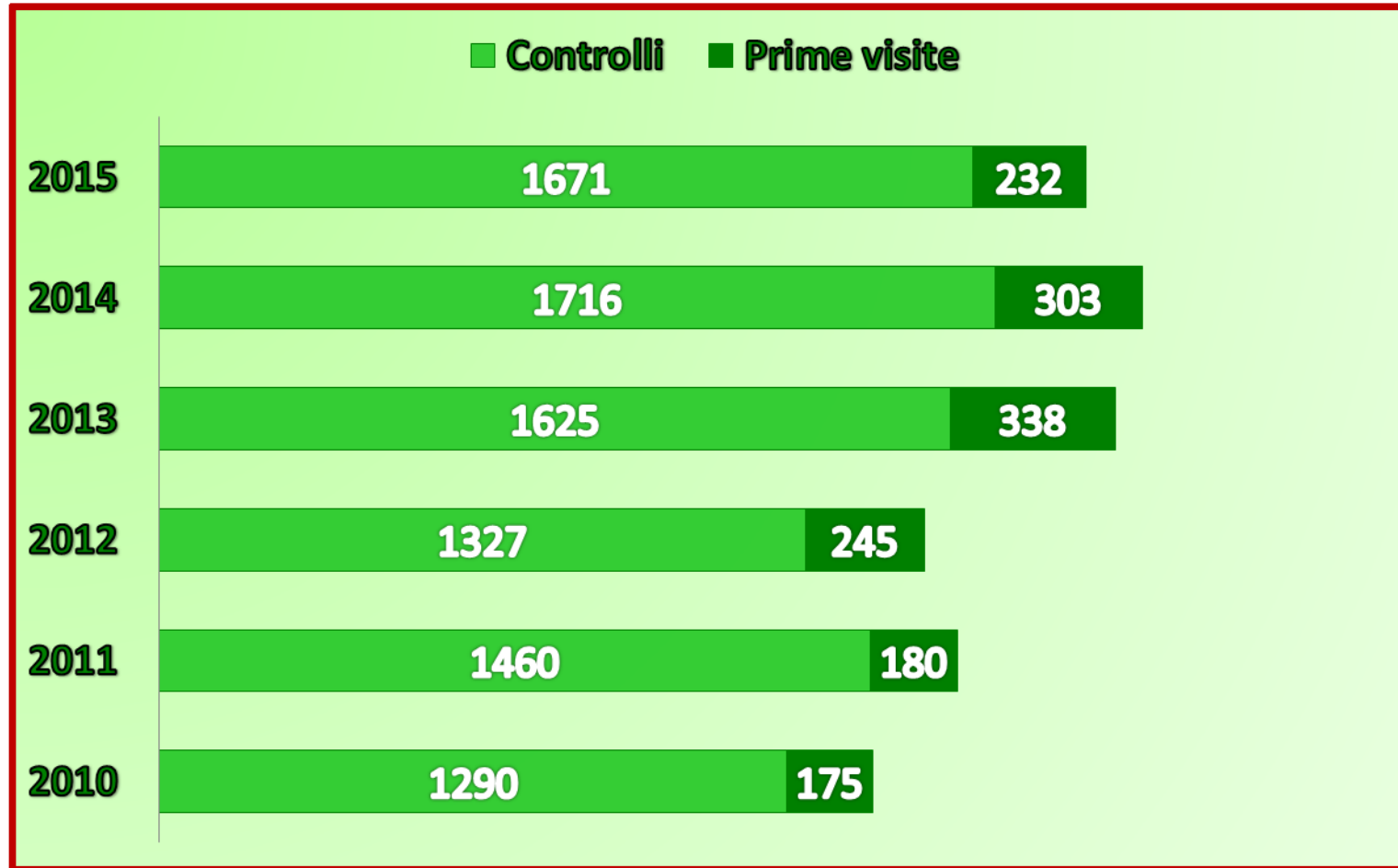
Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Orsola- Malpighi

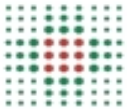
2500 Pazienti - 1336 con MR identificata (14 gruppi malattia)



Ambulatorio Malattie Rare

Centro Hub Regionale per la diagnosi, la terapia ed il follow-up delle Malattie Rare Congenito-Malformative Pediatriche





Hub & Spoke Regionale Centri Spoke

➤ *3 Aree Vaste Regionali*

▪ *Aziende Ospedaliero-Universitarie ed Aziende Ospedaliere della Regione Emilia-Romagna partecipanti al Progetto*

▪ **Area Vasta (Bologna, Imola, Ferrara)**

- Azienda USL di Imola;
- Azienda USL Città di Bologna Osp. Maggiore;
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara ;

▪ **Area Vasta (Cesena, Ravenna, Forlì)**

- Genetica, Neuropsichiatria, AUSL Rimini, AUSL Forlì

▪ **Area Vasta (Modena, Parma, Piacenza, Reggio Emilia)**

Reggio Emilia centro Hub satellite

- Azienda USL di Piacenza;
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Pediatria e Neonatologia
- Azienda USL, Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio-Emilia,
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Endocrinologia Pediatrica

➤ *Aziende USL della Regione Emilia-Romagna: Dipartimenti Cure Primarie, Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (NPIA)*



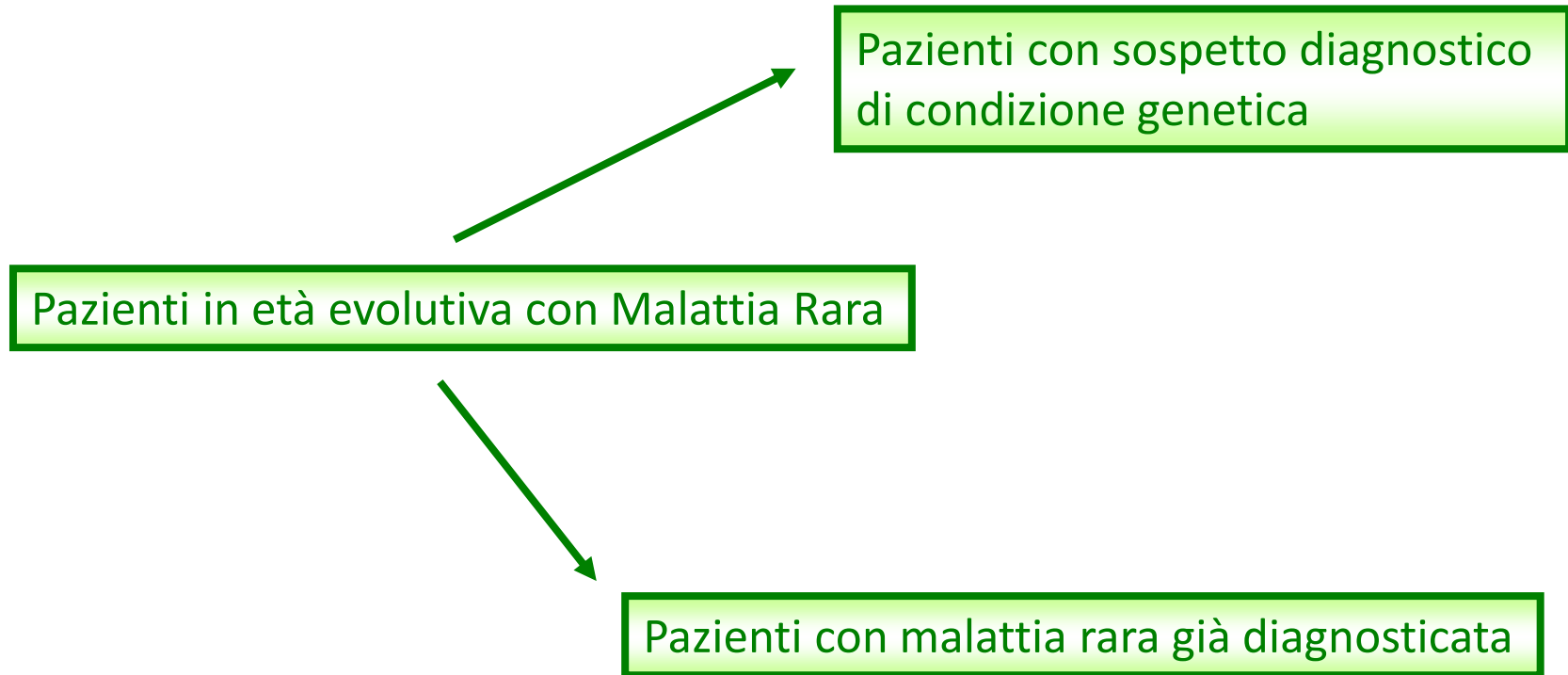
Hub & Spoke Regionale Malattie Rare Emilia Romagna in età evolutiva (H&SR- MARER) Centro Hub - Funzioni

- Assieme ai Centri Spoke sviluppo di un modello di presa in carico integrata sociale e sanitaria (PDTA), mediante il coinvolgimento nell'iter assistenziale di varie figure, quali:
 - Associazioni dei pazienti,
 - Pediatri di Comunità (PdC), NPIA, Pediatri di Libera scelta (PLs) e Medici di Medicina Generale (MMG).
- Costituire punto di riferimento privilegiato per le associazioni dei pazienti e dei loro Familiari.

“Malattie Rare-Emilia-Romagna Network”

“MARER – NETWORK”

Modello clinico-organizzativo per la diagnosi, il follow-up ed il trattamento delle Malattie Rare in età evolutiva



Paziente con dismorfismi e/o anomalie congenite o MR

Consulenze cliniche

- Cardiologica
- Chirurgica e maxillo-facciale
- Dermatologica
- Endocrinologica
- Fisiatrice
- Foniatrice
- Gastroenterologica
- Metabolismo minerale
- Nefrologica
- Neurologica
- Neuropsichiatrica
- Neuroradiologica
- Neurochirurgica
- Nutrizionistica
- Oculistica
- Odonto,orto-gnatodontica
- Oncologica
- ORL e audiometrica
- Ortopedica
- Pneumologica
- Psicologica
- Radiologica

Valutazione
Auxo-dismorfologica
e genetico-clinica

Analisi
genetiche

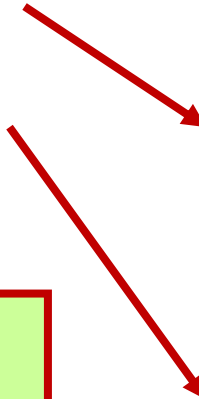
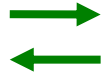
Diagnosi confermata
(da identificare)

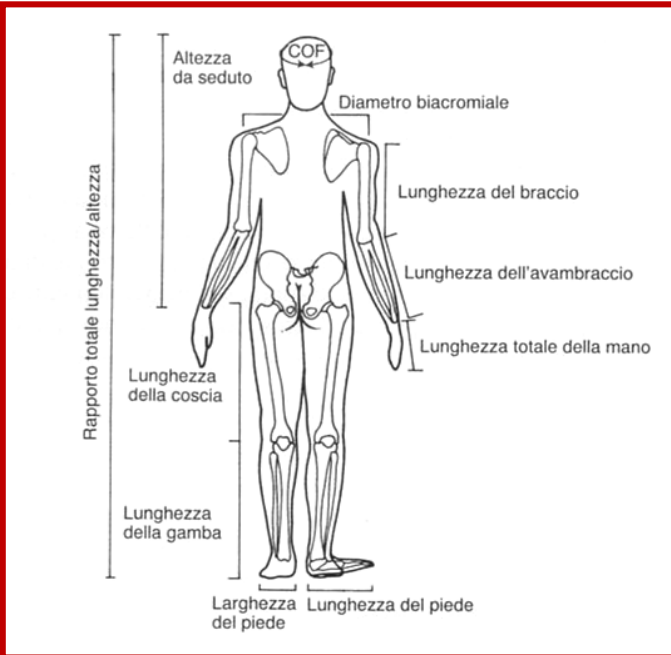
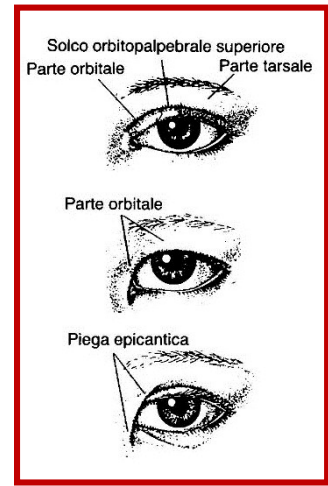
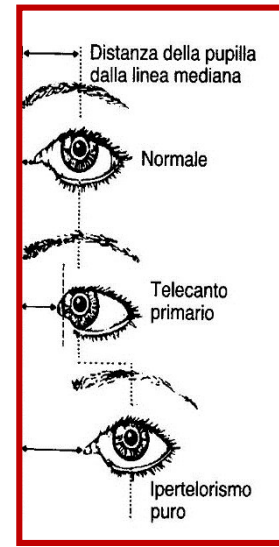
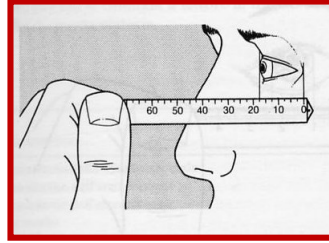
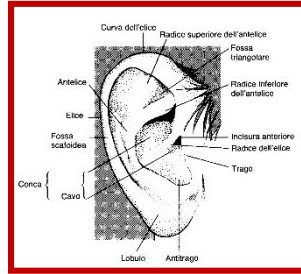
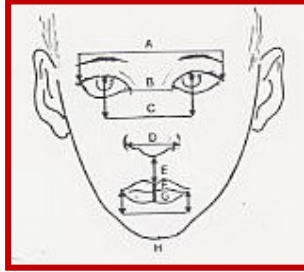
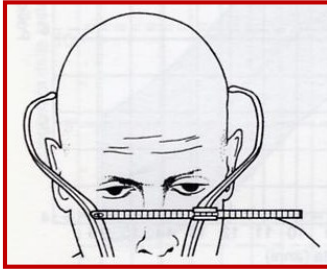
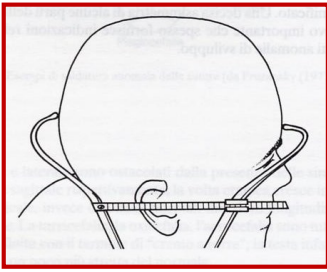
Diagnosi genetica
esclusa

Consulenza
genetica
Calcolo del rischio
di ricorrenza

Follow-up

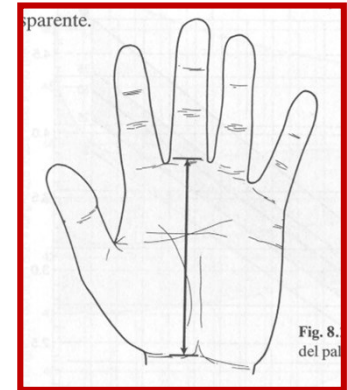
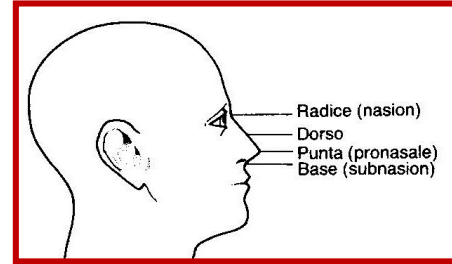
Eventuale Terapia





Valutazione del fenotipo

- Regione oculare
- Naso
- Orecchio
- Segmenti corporei
- Mani e piedi





Esami genetici

Analisi citogenetiche post-natali

- Cariotipo standard,
- FISH
- Riarrangiamenti subtelomerici

Analisi molecolari post-natali

- CGH microarray
- Sequenziamento genico
- MLPA
- NGS

Indagini molecolari

presso altri laboratori italiani ed esteri

Paziente con Malattia Rara già diagnosticata



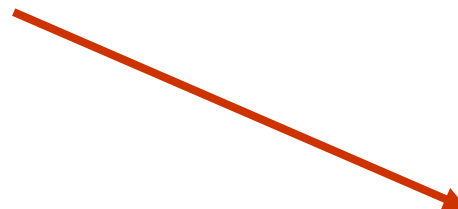
Rivalutazione
Auxo-dismorfologica
e genetico-clinica



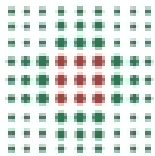
Follow-up clinico



Consulenze specialistiche



Eventuale Terapia



“Malattie Rare-Emilia-Romagna Network” “MARER – NETWORK”

Modello clinico-organizzativo per la diagnosi, il follow-up
ed il trattamento delle Malattie Rare in età evolutiva

*In prospettiva andranno definiti i percorsi di continuità assistenziale
per i pazienti con MR,
che diventano maggiorenni,
con gli specialisti competenti per l'età giovane-adulta.*

**2 SISTEMI
PRENOTAZIONE
INFORMATIZZATA**

**RISPOSTA E
PRENOTAZIONE
TELEFONICA**

**GESTIONE
MAIL AMBULATORIO**

**COLLABORAZIONE
DEFINIZIONE
PDTA**

**PREDISPOSIZIONE
PROGRAMMAZIONE
ATTIVITA' QUOTIDIANA**

**RILEVAZIONE
MISURE
ANTROPOMETRICHE**



**PROGRAMMAZIONE ED
INVIO INDAGINI
GENETICHE**

**ATTIVITA' DI
FORMAZIONE
AGGIORNAMENTO**

**REALIZZAZIONE
ARCHIVIO
CARTACEO**

DATA BASE INFORMATICO
- ANAGRAFICA
- STATISTICA
- REFERTAZIONE
- INDAGINI GENETICHE E
SPECIALISTICHE

Ambulatorio Malattie Rare



PEDIATRA DI BASE

INVIO

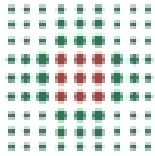


MEDICO SPECIALISTA

1° VISITA

Esclusione MR
DIMISSIONE

PRESA IN CARICO
PDTA

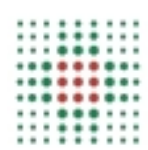


Approccio multidisciplinare

Indispensabile per assicurare un buon livello di salute e di qualità di vita nei soggetti con Malattia Rara

Lo specialista pediatra esperto in sindromologia coordina il follow-up e fornisce sostegno continuativo ed autorevole collaborando strettamente con:

- paziente
- famiglia
- associazioni di supporto
- medici specialisti
- psicologo
- pediatra di famiglia o medico curante

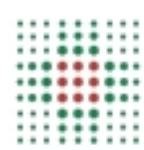


Centro Hub Regionale Malattie Rare Emilia Romagna in età evolutiva (H&SR-MARER)

SUPPORTO PSICOLOGICO

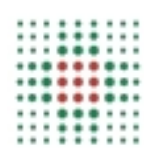
Dr.ssa Maura Foresti, Dr. Franco D'Alberton, Dr.ssa Sofia Palmeira





Aver cura di un «essere raro»

- Seguire nel tempo il modo di essere, di crescere «raro»
- Tener il filo di una gestione multidisciplinare...
- Riconoscere ed accogliere anche le sfide psicologiche delle famiglie:
 - ❖ Come sarà da grande? Sarà autonomo? Cosa possiamo dirgli della sua condizione? Cosa dire ai fratelli/sorelle? Come aiutarlo: a scuola, ad aver degli amici veri, a sopportare le prese in giro?
 - ❖ Come posso sentirmi bene con me stesso, con gli altri, con la mia storia? Gestire... l'invidia per i «non rari»?



Obiettivi dell'intervento psicologico

- Affrontare l' **impatto emotivo** provocato dalla malattia, sin dalla diagnosi e lungo il ciclo di vita,
- Offrire uno spazio di **ascolto qualificato** delle angosce sollecitate dalla patologia,
- Contribuire a **scelte e decisioni responsabili** nelle varie fasi della gestione della malattia
- **Sostenere e favorire la compliance** dei pazienti con le cure proposte
- Favorire le risorse personali e di rete (**gruppi di supporto, iniziative in collaborazione con associazioni pazienti**)



L'Angolo Bimbi



Le tematiche didattico-pedagogiche delle Malattie Rare

Guido Biasco (Bologna), Gianluigi Cetto (Verona), Mario De Marchi (Torino), Laura Mazzanti (Bologna), Silvio Scarone (Milano)

Abstract

The European Parliament defined Rare Diseases (RD) as those occurring with a prevalence rate of up to 5/10000. According to the WHO, RD amount to roughly 10% of known diseases and in Italy their prevalence is estimated in the range of 450.000-600.000 patients.

The rarity of each specific nosological entity implies a diagnostic and therapeutic latency that negatively influences the patient's prognosis.

In the 2013-2016 National Program for RD, the Italian Ministry of Health planned a reorganization of diagnostic, clinical and prognostic routes, including community assistance and research services.

As far as the teaching programs is concerned, it is suggested that medical Students should approach the topic from a theoretical and practical point of view.

Concretely, this means to promote the acquisition of knowledge throughout all semesters of the first year with a basic biological teaching.

A second stage will provide Students with a practical basis which should be implemented through active involvement in RD outpatient Services and National and regional RD Networks.

Le Malattie Rare (MR) sono definite da una bassa prevalenza nella popolazione. Il Parlamento Europeo ha definito le Malattie Rare come patologie con una prevalenza non superiore a 5 casi su 10.000. Nella maggior parte dei casi si tratta di patologie rare che soffrono di patologie meno frequenti, che colpiscono una persona su 100.000 o meno.

Secondo una stima dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) rappresentano il 10% delle patologie umane note. Si stima che il 6-8% della popolazione europea nel corso della vita, complessivamente 27-36 milioni di cittadini, sia affetto da una MR.

L'OMS ha calcolato l'esistenza di circa 6.000 entità nosologiche, ma si tratta probabilmente di una stima riduttiva e, di fatto, l'Unione Europea (UE) calcola il loro numero in circa 8.000. Si può quindi stimare che la prevalenza dei malati rari complessivamente considerati sia dal 50 al 100% superiore a quella stimata per il solo elenco del DM 279/2001, cioè da 7,5 a 10 per 1.000 residenti. In base a queste stime in Italia ci sarebbero dai 450.000 ai 600.000 malati rari, di cui solo 300.000 presentanti forme comprese nell'attuale elenco allegato al DM 279/2001. Queste discrepanze tra

Gli estensori di questa comunicazione sono i membri del Gruppo di Lavoro voluto dalla Conferenza per formalizzare la offerta formativa del CLMMC nel campo delle Malattie Rare.

le stime sono giustificate dal fatto che l'effettiva numerosità delle MR varia in funzione dell'affinamento degli strumenti diagnostici e dell'evoluzione delle classificazioni in uso.

Si tratta di patologie eterogenee, accomunate da problematiche assistenziali simili, che necessitano di essere affrontate globalmente e che richiedono una particolare e specifica tutela, per le difficoltà diagnostiche, la gravità clinica, il decorso cronico, gli esiti invalidanti e l'onerosità del trattamento. Il

Il ritardo nella diagnosi delle MR dipende da vari fattori:

- mancanza di conoscenze adeguate da parte dei medici spesso collegata alla estrema rarità della malattia,
- segni clinici individualmente non diagnostici,
- assenza o limitata disponibilità di test diagnostici,
- frammentazione degli interventi,
- inadeguatezza dei sistemi sanitari.

Molti malati rari non riescono ad ottenere un inquadramento della loro patologia nel corso di tutta la loro vita. L'eziologia di almeno la metà delle MR purtroppo resta ancora sconosciuta.

Se diagnosi precoce e trattamento appropriato: molte non incidono significativamente sulla durata della vita.

Da quanto premesso emerge l'importanza di una diagnosi precoce e precisa nei soggetti con aspetti fenotipici orientativi o sospetti.

La diagnosi di MR richiede competenze specifiche multidisciplinari atte a riconoscere, seguire e curare le varie anomalie presenti nell'individuo e ad effettuare un accurato screening familiare.



MEDICINA E CHIRURGIA

Quaderni delle Conferenze Permanenti delle Facoltà di Medicina e Chirurgia

ISSN: 2279-7068

**Proposta di percorso
formativo
in Malattie Rare
Nel CdL Medicina e
Chirurgia**

I medici che operano nell'Ambulatorio di Malattie Rare, Sindromologia ed Auxologia sono Docenti Universitari che assieme agli Specializzandi ed ai medici frequentatori hanno fatto dell'impegno scientifico nel campo della genetica, della sindromologia e dell'endocrinologia pediatrica l'elemento caratterizzante la loro attività.

Clinical Report

Noonan-Like Syndrome With Loose Anagen Hair: A New Syndrome?

Laura Mazzanti,^{1*} Emanuele Cacciari,¹ Alessandro Cicognani,¹ Rosalba Bergamaschi,¹ Emanuela Scarano,¹ and Antonino Forabosco²

¹Department of Pediatrics, University of Bologna, Bologna, Italy

²Genetic Unit, Department of Morphological and Legal Sciences, University of Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy

American Journal of Medical Genetics 118A:279–286 (2003)

Mutation of *SHOC2* promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair

Nature Genetics 42, 27–29 (1 January 2010)

Gain-of-function *RAF1* mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy

Pandit B. ..Mazzanti L. et al. Nature Genet 2007

A mutation in *PAK3* with a dual molecular effect deregulates the RAS/MAPK pathway and drives an X-linked syndromic phenotype

Hum. Mol. Genet. (2014) 23 (13): 3607-3617.

From Whole Gene Deletion to Point Mutations of *EP300*-Positive Rubinstein–Taybi Patients: New Insights into the Mutational Spectrum and Peculiar Clinical Hallmarks

Gervasini C,.. Mazzanti L., Scarano E, Tamburrino F. et al,, Hum. Mut. 2015

Barber-Say Syndrome: Report of a New Case

L. Mazzanti,¹ R. Bergamaschi,¹ I. Neri,² A. Perri,¹ A. Patrizi,² E. Cacciari,^{1*} and A. Forabosco³
American Journal of Medical Genetics 78:188–191 (1998)

Recurrent Mutations in the Basic Domain of *TWIST2* Cause Ablepharon Macrostomia and Barber-Say Syndromes

The American Journal of Human Genetics 97, 99–110, July 2, 2015

Gonadoblastoma in Turner Syndrome and Y-Chromosome-Derived Material

Laura Mazzanti,^{1*} Alessandro Cicognani,¹ Lilia Baldazzi,² Rosalba Bergamaschi,¹ Emanuela Scarano,¹ Annalisa Stocchi,¹ Annalisa Nicoletti,² Francesca Mencarelli,¹ Mariacarla Pittalis,³ Antonino Forabosco,⁴ and Emanuele Cacciari¹

American Journal of Medical Genetics 135A:150–154 (2005)

A restricted spectrum of *NRAS* mutations causes Noonan syndrome

Nat Genet. 2010,42:27-9.

Turner Syndrome Strategies to Improve Care Outcomes - Cardiac Evaluation Using New Imaging Techniques

Pediatric Endocrinology Reviews (PER) • Volume 9 • Supplement 2 • May 2012

The association with Turner syndrome significantly affects the course of Hashimoto's thyroiditis in children, irrespective of karyotype

Endocrine. 2014 Dec 27.

Attività di ricerca - Noonan-like Syndrome with LAH



Clinical Report

Noonan-Like Syndrome With Loose Anagen Hair: A New Syndrome?

Laura Mazzanti,^{1*} Emanuele Cacciari,¹ Alessandro Cicognani,¹ Rosalba Bergamaschi,¹ Emanuela Scarano,¹ and Antonino Forabosco²

¹Department of Pediatrics, University of Bologna, Bologna, Italy

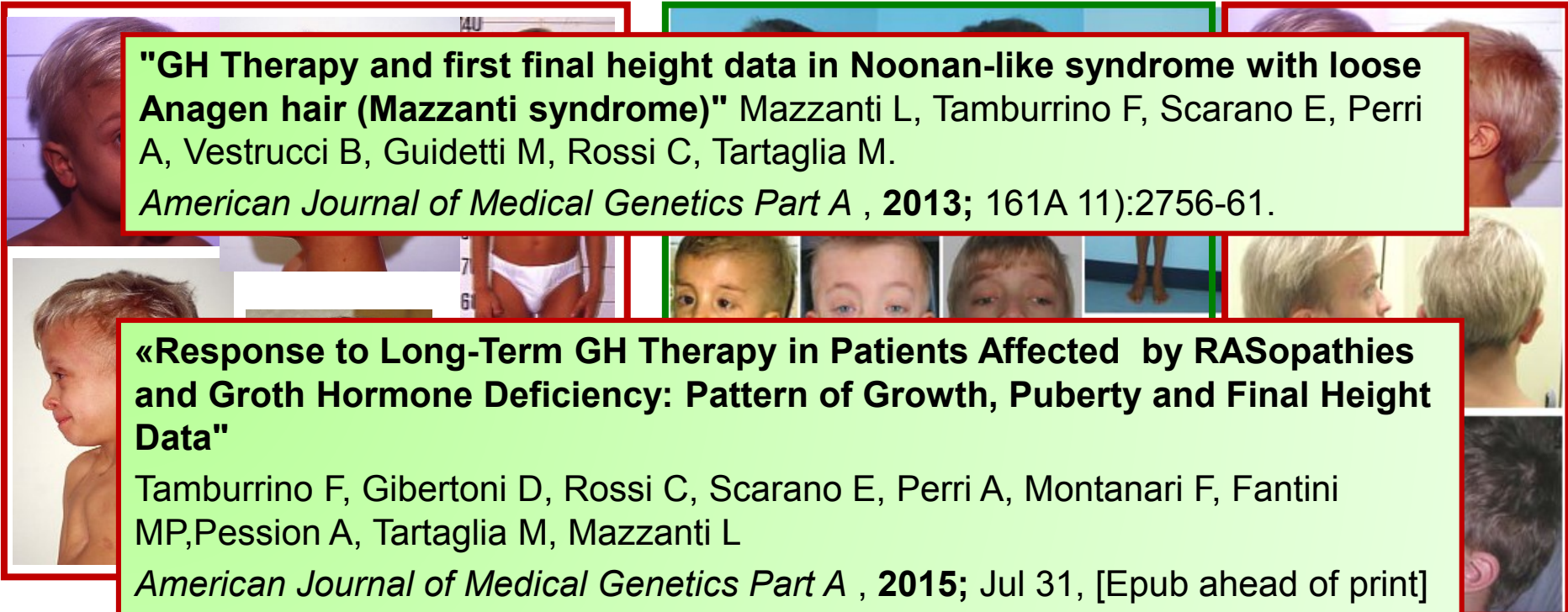
²Genetic Unit, Department of Morphological and Legal Sciences, University of Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy

Mutation of *SHOC2* promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair

Viviana Cordeddu¹, Elia Di Schiavi², Len A Pennacchio^{3,4}, Avi Ma'ayan⁵, Anna Sarkozy⁶, Valentina Fodale^{1,7}, Serena Cecchetti⁸, Alessio Cardinale⁹, Joel Martin⁴, Wendy Schackwitz⁴, Anna Lipzen⁴, Giuseppe Zampino¹⁰, Laura Mazzanti¹¹, Maria C Digilio¹², Simone Martinelli¹, Elisabetta Flex¹, Francesca Lepri⁶, Deborah Bartholdi¹³, Kerstin Kutsche¹⁴, Giovanni B Ferrero¹⁵, Cecilia Anichini¹⁶, Angelo Selicorni¹⁷, Cesare Rossi¹⁸, Romano Tenconi¹⁹, Martin Zenker²⁰, Daniela Merlo^{8,9}, Bruno Dallapiccola^{6,7}, Ravi Iyengar⁵, Paolo Bazzicalupo², Bruce D Gelb^{21,22} & Marco Tartaglia^{1,22}

American Journal of Medical Genetics 118A:279–286 (2003)

Nature Genetics 2009 Sep;41(9):1022-6.



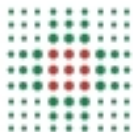
"GH Therapy and first final height data in Noonan-like syndrome with loose Anagen hair (Mazzanti syndrome)" Mazzanti L, Tamburrino F, Scarano E, Perri A, Vestrucci B, Guidetti M, Rossi C, Tartaglia M.

American Journal of Medical Genetics Part A, 2013; 161A (11):2756-61.

«Response to Long-Term GH Therapy in Patients Affected by RASopathies and Growth Hormone Deficiency: Pattern of Growth, Puberty and Final Height Data»

Tamburrino F, Gibertoni D, Rossi C, Scarano E, Perri A, Montanari F, Fantini MP, Pession A, Tartaglia M, Mazzanti L

American Journal of Medical Genetics Part A, 2015; Jul 31, [Epub ahead of print]



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA



Centro Hub Regione Emilia-Romagne Malattie Rare Pediatriche



**Programma di Endocrinologia Pediatrica,
Ambulatorio Malattie Rare ed Auxologia,
U.O. Pediatria-Pession
Policlinico S.Orsola-Malpighi, Università di
Bologna**

L. Mazzanti, E. Scarano,
AM Perri, **F. Tamburrino**
C. Casto

Case Manager M. Guidetti, IP C. Mazzari, A. Tedesco
Psicologo clinico: M. Foresti, S. Palmerira, F.
D'Alberton

**U.O. Genetica Medica,
Policlinico S.Orsola-Malpighi,
Università di Bologna**
M. Seri, C. Graziano, C. Rossi

**Laboratorio di Genetica Molecolare
Programma di Endocrinologia
U.O. Pediatria
Policlinico S.Orsola-Malpighi,
L. Baldazzi, S. Menabò, A. Nicoletti**

